

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**IMPACTO DE LA CIRUGÍA PERITONEAL CON
QUIMIOTERAPIA INTRACAVITARIA EN PACIENTES DE
CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO**

*IMPACT OF PERITONEAL SURGERY WITH
INTRACAVITARY CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
METASTATIC COLORECTAL CANCER*

Autor: Itsasne Ortiz de Guinea Florido

Director: Dr. Carlos López López

Codirector: Dr. José Manuel López Vega

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
1. Carcinomatosis peritoneal.....	4
2. Cirugía peritoneal y HIPEC.....	5
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
1. Diseño del estudio.....	7
2. Confidencialidad	7
3. Variables consideradas	7
4. Análisis estadístico.....	9
5. Aspectos éticos.....	9
RESULTADOS	9
1. Evolución	12
2. Análisis de supervivencia	13
3. Análisis univariante de factores pronósticos (Tablas VI, VII y VIII)	14
4. Análisis multivariante de factores pronósticos (Cox model)	16
5. Tablas de contingencia.....	17
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación localizada a nivel de la serosa peritoneal y estructuras adyacentes intra-abdominales, de las neoplasias malignas. La mayoría de los pacientes con CP tienen un pésimo pronóstico y habitualmente limitadas opciones terapéuticas. El reconocimiento de la CP como enfermedad tumoral loco-regional y la identificación de sus mecanismos fisiopatológicos y del comportamiento de la extensión tumoral, han modificado durante los últimos años su enfoque terapéutico. La cirugía citorreductora (CRS) asociada al empleo de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) es para algunos de estos enfermos el tratamiento de referencia, ya que mediante este procedimiento se han alcanzado mejores resultados de supervivencia en comparación con los obtenidos con la quimioterapia sistémica utilizada hasta la fecha. La evidencia acumulada en los últimos años sugiere que este tratamiento puede incluso ser curativo en determinados pacientes, siendo capaz de disminuir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, es necesario tener presente el hecho de que esta alternativa, es sin duda un tratamiento complejo, asociado con una tasa de morbi-mortalidad no despreciable, y cuyos resultados de eficacia son aún a día de hoy controvertidos.

ABSTRACT

Peritoneal Carcinomatosis (PC) is the spread, located at the level of the peritoneal serosa and adjacent intra-abdominal structures, of malignant neoplasms. Most patients with PC have an anticipated prognosis and usually limited therapeutic options. The recognition of PC as a loco-regional tumor disease and the identification of its pathophysiological mechanisms and the behavior of tumor extension have changed its therapeutic approach in recent years. Cytoreductive surgery (CRS) associated with the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the treatment of reference for some of these patients, since this procedure has obtained better survival results in comparison with patients treated with systemic chemotherapy. The evidence accumulated in recent years suggests that this treatment may be curative in certain patients, being able to decrease the risk of recurrence. However, it is necessary to bear in mind the fact that this alternative is undoubtedly a complex treatment, associated with a non-negligible morbidity and mortality rate, and whose efficacy results are still controversial today.

INTRODUCCIÓN

1. Carcinomatosis peritoneal

La carcinomatosis peritoneal (CP) de origen colorrectal comprende a un subgrupo específico de pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV, caracterizado por la diseminación tumoral, localizada o masiva, en la serosa peritoneal y estructuras adyacentes intraabdominales.

Históricamente, este patrón de diseminación se ha asociado con un mal pronóstico, ya que su existencia es un signo de estadio avanzado, progresión de la enfermedad o recurrencia, con escasas alternativas terapéuticas disponibles que hayan demostrado un incremento significativo de supervivencia a largo plazo en estos pacientes. Hasta ahora, es por ello una de las causas más comunes de muerte relacionada con cáncer en los países desarrollados.

La CP está presente en el 25-30% de los pacientes con cáncer colorrectal recurrente o metastásico; en aproximadamente el 3% se observa enfermedad peritoneal aislada sin diseminación sistémica y otro 20% de estos casos además tiene metástasis hepáticas. [2,10]

La biología molecular del cáncer colorrectal es compleja y se debe a la adquisición de distintas mutaciones a lo largo de la carcinogénesis, pero gracias a ella se ha llegado al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos dirigidos contra alteraciones moleculares específicas, conocidos como "terapias diana" y es así como podemos seleccionar a pacientes con cáncer colorrectal metastásicos que van a responder mejor al tratamiento con algunas de estas terapias específicas como por ejemplo los anticuerpos monoclonales anti-EGFR. [1]

La proteína RAS es una proteína GPTasa que está codificada por tres oncogenes: KRAS, NRAS y HRAS. En cáncer colorrectal, los oncogenes alterados son con mayor frecuencia en este orden KRAS y NRAS.

Las mutaciones del gen KRAS se encuentran presentes en aproximadamente 35-40% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los principales lugares de mutación son: exón 2 (codón 12 y 13), exón 3 (codón 59 y 61) y exón 4 (codón 146). Hasta un 95% de las mutaciones ocurren en exón 2, siendo la más frecuente en el codón 12. Este biomarcador se ha informado como un factor de riesgo para un peor pronóstico en pacientes con CP de origen CR. [1, 2]

La mutación en NRAS está presente en menos de un 5% de los tumores colorrectales y al igual que KRAS se encuentra principalmente mutada en exón 2 (codón 12 y 13). Su impacto pronóstico no ha sido claramente establecido aunque parece más prevalente en el colon izquierdo y en estudios retrospectivos han mostrado un peor pronóstico de estos casos en comparación con los KRAS mutados y nativos. [1,11]

La mutación de BRAF está en aproximadamente 8-12 % de los cánceres colorrectales metastásicos. Un análisis retrospectivo de pacientes con mCRC

demostró que esta mutación asocia un determinado fenotipo: es más frecuente en mujeres, tumores de colon derecho, pobremente diferenciados y con inestabilidad de microsatélites. Asimismo, parece que presenta más metástasis peritoneales y menos en hígado o pulmón. La mutación más frecuente es la V600E y se ha relacionado ampliamente con un peor pronóstico. [2,4]

La mayor parte de los estudios realizados en la población de enfermos con CCR coinciden en la existencia de un conjunto de factores de riesgo para desarrollar CP en este tipo de tumores entre los que se incluyen la etapa o estadio al diagnóstico (se informó que la incidencia para la etapa pT4 es del 17- 50%; y para etapa pT3 del 5 -10%), la ubicación del tumor primario en el colon (principalmente cáncer de colon del lado derecho), pacientes menores de 70-75 años, metástasis en los ganglios linfáticos (N+) y resección oncológica no radical durante la primera cirugía entre otros. [2]

La manifestación clínica de debut asociada con la presencia de CP es en muchos casos inespecífica e incluso inicialmente esta afectación puede ser asintomática. Sin embargo, la evolución de estos enfermos suele ser muy desfavorable y la mayoría de ellos desarrollarán progresivamente una obstrucción intestinal, ascitis y caquexia tumoral. Así la evolución natural de los casos con CP suele ser peor que la de otros tipos de metástasis.

Las tasas de supervivencia a largo plazo en esta población son dependientes, entre otros, del origen tumoral y la extensión de la CP. Así, los pacientes únicamente que reciben tratamiento sintomático o quimioterapia paliativa alcanzan escasamente, en la mayoría de las series publicadas, una mediana de supervivencia global (SG) desde el diagnóstico que no supera los 6 meses. [2]

2. Cirugía peritoneal y HIPEC

Las investigaciones iniciales sobre el tratamiento de la CP no revelaron avances prometedores hasta plantearse el desarrollo de una estrategia integral de tratamiento que incluía cirugía citorreductora (CRS) acompañada de la administración de quimioterapia intraperitoneal en condiciones de hipertermia (HIPEC).

El principio fundamental teórico que sustenta esta alternativa terapéutica es el de intentar tratar la enfermedad peritoneal maligna macroscópica con CRS completa, e inmediatamente después, tratar la enfermedad peritoneal maligna microscópica restante con el empleo de HIPEC.

a) Cirugía peritoneal citorreductora (CRS)

La cirugía será tan extensa como sea necesario. Por tanto, la magnitud de la cirugía dependerá de la extensión de la afectación tumoral peritoneal.

Existen distintos métodos para determinar la extensión de la CP siendo el más empleado el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) descrito por

Sugarbaker. Este sistema cuantifica la distribución y tamaño de los implantes peritoneales con un rango de puntuaciones entre 0 y 39. De esta manera, es posible determinar la extensión de la CP y estimar la posibilidad de lograr una citorreducción completa. [4,8,12]

Aunque el objetivo “a priori” de la CRS es eliminar cualquier foco tumoral macroscópico, esto no siempre es posible. El grado de citorreducción alcanzado se evalúa y se cuantifica intraoperatoriamente, mediante el índice CCS (Completeness of Cytoreduction Score): CCR0, sin tumor visible; CCR1, nódulos tumorales <2.5 mm; CCR2, nódulos residuales >2.5mm y < 2.5 cm; CCR3, nódulos > 2.5 cm. Es esencial que la cirugía reseque todos los focos mayores de 1 mm ya que la quimioterapia no puede penetrar más allá de 1-2 mm de profundidad. Por otra parte, también se ha demostrado que aumenta la supervivencia si se logra una citorreducción óptima (esto significa: CCR0 o CCR1). [3, 8,10]

b) Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

La administración intraperitoneal de los fármacos citotóxicos alcanza concentraciones tisulares locales muy superiores a las conseguidas por vía sistémica y poca absorción al resto del organismo y con ello un menor riesgo de condicionar toxicidades sistémicas. Por ello, con el objetivo de tratar de eliminar cualquier resto microscópico tumoral que haya quedado tras la CRS, se administra una perfusión de quimioterapia intraperitoneal (QTIP) que cubre todas las superficies de dicha serosa.

Agregar hipertermia a la quimioterapia intraperitoneal ha demostrado además cierta capacidad para incrementar su capacidad antitumoral. En primer lugar, el calor tiene efecto antitumoral. En segundo lugar, la hipertermia aumenta significativamente el efecto citotóxico de determinados agentes. Por último, la hipertermia aumenta la profundidad de penetración del quimioterápico en los nódulos tumorales. [12]

OBJETIVOS

1. Describir las características de la población de pacientes con CCR y CP tratados con CRS +/- HIPEC en nuestro centro desde el 2008 hasta la actualidad.
2. Evaluar la seguridad del procedimiento mediante el análisis de la morbilidad y mortalidad perioperatorias asociadas al mismo.
3. Evaluar la eficacia del tratamiento con CRS +/- HIPEC en nuestra población de pacientes.
4. Explorar la potencial existencia de factores pronósticos que identifiquen subgrupos de pacientes con una mejor o peor evolución tras este tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la identificación de estudios, con el objetivo de proporcionar el mejor grado de evidencia sobre la situación clínica, la técnica y los teóricos resultados que aporta esta maniobra terapéutica en este contexto clínico, se ha decidido realizar una revisión sistemática de la literatura científica hasta el 31/05/2019, en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)
- ScienceDirect
- Oncotarget
- ESMO
- UpToDate
- NCBI

1. Diseño del estudio

Se lleva a cabo un estudio observacional retrospectivo no intervencionista a partir de una base de datos correspondiente al total de pacientes con CP de origen colorrectal o apendicular, que fueron diagnosticados ya sea en su debut o en la recurrencia, tratados con CRS con/sin HIPEC desde 2008 hasta la actualidad en el HUMV.

2. Confidencialidad

Las variables revisadas se obtuvieron a partir de la revisión sistemática de la información contenida en la historia clínica de estos pacientes. Los datos identificativos de cada paciente estarán solo en manos del equipo investigador, siendo éste el único que puede acceder a ellos; salvaguardando siempre la identidad del paciente; y cuya inclusión en el proyecto será siempre bajo la utilización de estos datos adecuadamente codificados. Los resultados obtenidos se presentarán de forma agregada para que no permitan en ningún caso la identificación individual de ninguno de estos enfermos.

3. Variables consideradas

Se recogieron las siguientes variables de todos los pacientes seleccionados (Tabla I):

Tabla I: Variables recogidas de la serie de pacientes.

<p>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de nacimiento • Sexo • ECOG • Peso (kg) • Talla (cm) • Diabetes mellitus • Pérdida de peso significativa (10%) (desde el momento del diagnóstico hasta el postoperatorio) • Ascitis • HTA • Cardiopatía isquémica • Broncopatía • Insuficiencia renal
<p>CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de diagnóstico anatomopatológico • Localización (colon derecho, colon izquierdo, recto o pseudomixoma) • Presentación (metacrónica o sincrónica) • Histología (adenocarcinoma convencional o pseudomixoma) • Grado de diferenciación • RAS • BRAF • Inestabilidad de microsatélites • Tamaño tumoral (T) y afectación ganglionar (N) patológicas • Otras metástasis (M) clínicas/radiológicas • Quimioterapia neoadyuvante
<p>CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ICP quirúrgico • Citorreducción • HIPEC • Morbilidad postquirúrgica • Mortalidad postquirúrgica • Quimioterapia adyuvante • Recaída • Fecha de recaída • Intervención quirúrgica tras la recaída • Tratamiento quimioterápico tras la recaída • Muerte • Fecha de muerte

4. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics versión 19.0 para Windows y los tipos de análisis y procedimientos realizados con el software fueron los siguientes:

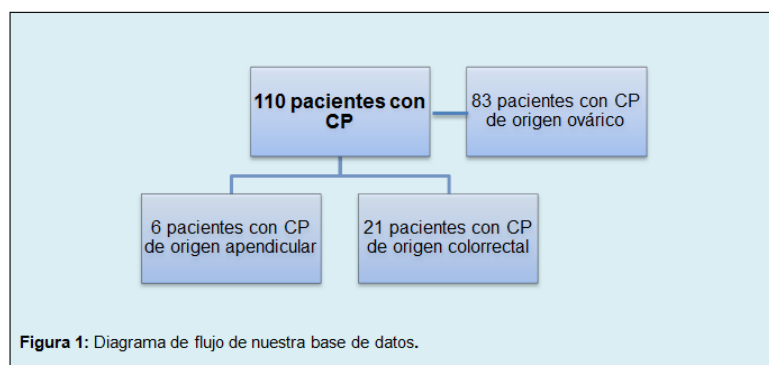
- Análisis descriptivos de variables cualitativas y cuantitativas: cálculos de frecuencia, porcentaje, media, máximos y mínimos.
- Cálculo de variables numéricas a partir de fechas.
- Categorizar o dicotomizar variables continuas.
- Estimación de la supervivencia libre de recaída o progresión (SLRP) y supervivencia global (SG) con sus correspondientes medianas (método Kaplan Meier) e intervalos de confianza del 95%.
- Comparación en función de factores o variables clínicas estudiadas mediante análisis univariante (log-rank test, con un nivel de significación de $p < 0,05$) y multivariante (Cox Model: con introducción de variables “adelante: condicional” y mismo nivel de significación para valor $p < 0,05$) de medianas SLRP y SG.
- Tablas de contingencia para explorar la distribución de las variables estudiadas en función de los diferentes subgrupos de pacientes. En este caso el test chi cuadrado se empleará para ver si las diferencias observadas son significativas ($p < 0,05$).

5. Aspectos éticos

Estudio autorizado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, como proyecto de investigación para la elaboración de un Trabajo de Fin de Grado.

RESULTADOS

Esta base se generó a partir de datos aportados por los registros clínicos disponibles en nuestro centro. Se revisaron inicialmente 110 pacientes tratados con CRS +/- HIPEC desde el año 2008, ya que entre los casos registrados también estaban incluidos pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico (83 pacientes). Estos últimos, no fueron considerados para nuestro estudio, ya que, como ya se ha mencionado al inicio, nuestro trabajo está centrado en analizar las variables consideradas en pacientes con CP de origen colorrectal (21 pacientes) y apendicular (6 pacientes). Por tanto, la población finalmente estudiada incluye un total de 27 casos (Ver fig. 1).



Las características clínicas de los pacientes de la población estudiada se resumen en la siguiente tabla (Tabla II).

Tabla II: Características generales de la población.	
Edad (media, mínimo y máximo)	64 (38-87)
	n (%)
Sexo	
Mujeres	22 (81,5)
Varones	5 (18,5)
ECOG	
ECOG 0	15 (55,6)
ECOG 1	10 (37)
ECOG 2	2 (7,4)
DM2	
No	23 (85,2)
Si	4 (14,8)
Pérdida de peso significativa (10%)	
No	16 (59,3)
Si	11 (40,7)
Ascitis	
No	19 (70,4)
Si	8 (29,6)
HTA	
No	17 (63)
Si	10 (37)
CI	
No	26 (96,3)
Si	1 (3,7)
Broncopatía	
No	27 (100)
IR	
No	26 (96,3)
Si	1 (3,7)

DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica; IR: insuficiencia renal.

A continuación, se recogen las características clínico-patológicas de la enfermedad (Tabla III).

Tabla III: Características de la enfermedad.	
	n (%)
Localización	
Colon derecho	7 (25,9)
Colon izquierdo	9 (33,3)
Recto	5 (18,5)
Pseudomixoma	6 (22,2)
Presentación de la CP	
Metacrónica	11 (40,7)
Sincrónica	16 (59,3)
Grado de diferenciación	
G1 (bien diferenciado)	12 (50)
G2 (moderadamente diferenciado)	6 (25)
G3 (pobremente diferenciado)	6 (25)
RAS	
No	16 (59,3)
Si	11 (40,7)
BRAF	
No	25 (92,6)
Si	2 (7,4)
Inestabilidad de microsatélites	
No	27 (100)
T (AP)	
T1	1 (4,8)
T3	8 (38,1)
T4	12 (57,1)
N (AP)	
N0	7 (30,4)
N1	10 (43,5)
N2	6 (26,1)
Otras M1 clínicas/radiológicas	
No	9 (33,3)
Si	18 (66,7)
Hepáticas	9 (33,3)
Pulmón	1 (3,7)
Ovario	5 (18,5)
Otras	3 (11,1)
Quimioterapia neoadyuvante	
No	19 (70,4)
Si	8 (29,6)
Poliquimioterapia	5 (18,5)
FOLFOXIRI-Bevacizumab	2 (7,4)
FOLFOX-Panitumumab	1 (3,7)

T (AP): tamaño tumoral patológicas; N (AP): afectación ganglionar patológicas; Poliquimioterapia: oxaliplatino y fluoropirimidina.

Por último, las características del tratamiento realizado se resumen a continuación (Tabla IV).

Tabla IV: Características del tratamiento realizado.	
ICP quirúrgico (media, mínimo y máximo)	11 (2-27)
	n (%)
Citorreducción	
R0-R1	22 (81,5)
R2-R3	5 (18,5)
HIPEC	
No	12 (44,4)
Si	15 (55,6)
Mitomicina C	6 (22,2)
Oxiliplatino	9 (33,3)
Morbilidad postquirúrgica	
No	11 (40,7)
Si	16 (59,26)
Hematológicas	1 (3,7)
Respiratorias	4 (14,8)
Sangrado	2 (7,4)
Infecciones	8 (29,6)
Otras	1 (3,7)
Mortalidad postquirúrgica	
No	26 (96,3)
Si	1 (3,7)
Quimioterapia adyuvante	
No	9 (33,3)
Si	17 (63)
Monoquimioterapia	5 (18,5)
Poliquimioterapia	10 (37)
Poliquimioterapia: oxaliplatino y fluoropirimidina.	

1. Evolución

De los 26 pacientes restantes, ya que uno de nuestros pacientes falleció en el postoperatorio, 21 (80,77%) presentaron recaída o progresión y 5 (15,38%) no. En uno de los pacientes de la serie esta información no está disponible debido a que se le realizó el seguimiento en su centro de referencia y por ello no se ha incluido en los análisis de supervivencia (Tabla V).

Tabla V: Tratamiento de la recaída o progresión.	
	n (%)
Intervención quirúrgica	
No	18 (69,23)
Si	7 (26,92)
Quimioterapia	
No	8 (30,77)
Si	17 (65,38)

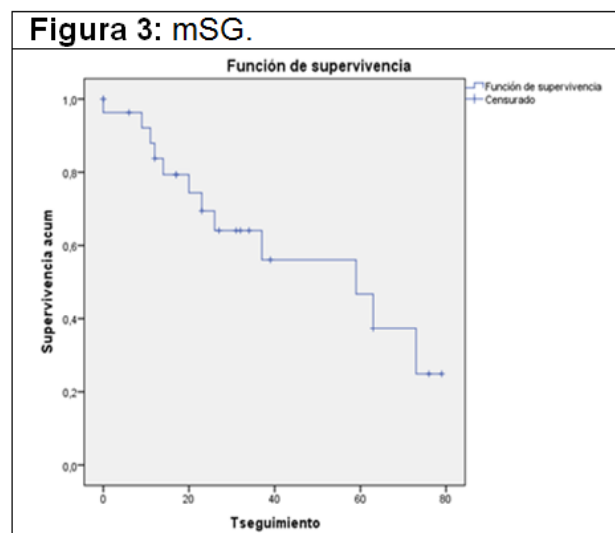
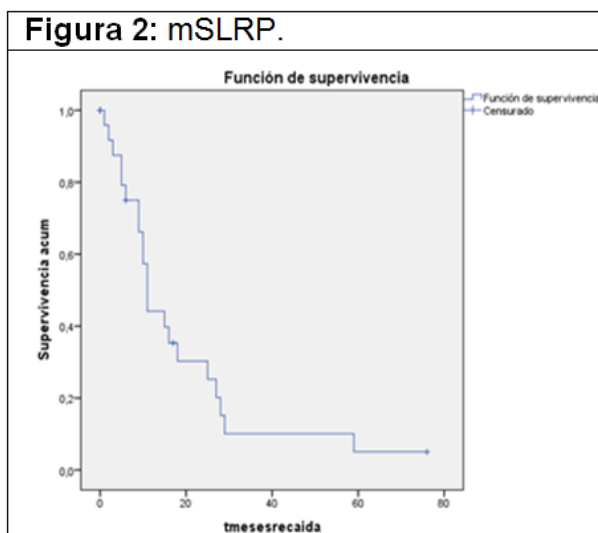
2. Análisis de supervivencia

Mediana de supervivencia libre de recaída o progresión (mSLRP)

La mSLRP de nuestra población es de 11 meses, IC95% (9,5-12,5) (Ver fig. 2).

Mediana de supervivencia global (mSG)

La mSG de nuestra serie es de 59 meses, IC 95% (23,6-94,4) (Ver fig. 3).



3. Análisis univariante de factores pronósticos (Tablas VI, VII y VIII)

Tabla VI: Análisis univariante de factores pronósticos según las características de la población.

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA/PROGRESIÓN (mSLRP)				SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Edad (años)								
<65	16	7,4	24,6	0,1	63	14,7	111,4	
>65	10	8,7	11,3		37	3,5	70,5	0,4
Sexo								
Varones	11	6,8	15,2	0,3	23	3,7	42,3	0,2
Mujeres	11	3,7	18,3		63	25,9	100,1	
ECOG								
ECOG 0-1	11	8,8	13,2	0,4	59	20	97,3	0,5
ECOG 2	11	0	82		23	3,8	82,2	
DM								
No	11	8,2	13,8	0,1	59	16,2	101,8	0,4
Si	11	11,2	75,3		37	29,5	83,5	
Pérdida de peso significativa (10%)								
No	10	5,7	14,3	0,1	37	5,4	68,6	0,1
Si	25	3,8	46,2		-	-	-	
Ascitis								
No	10	8,5	11,5	0,02	59	13,2	104,8	0,2
Si	28	14,9	41		-	-	-	
HTA								
No	15	6,4	23,6	0,9	63	0	132,7	0,4
Si	10	6,1	13,9		59	12,7	105,3	
CI								
No	11	5,3	16,7	0,1	-	-	-	-
Si	5	5	5		-	-	-	
IR								
No	11	3,5	18,5	0,8	-	-	-	-
Si	11	11	11		-	-	-	

CI: cardiopatía isquémica; IR: insuficiencia renal.
p: variable estadísticamente significativa

Tabla VII: Análisis univariante de factores pronósticos según las características de la enfermedad .

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA/PROGRESIÓN (mSLRP)				SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Localización								
Colon derecho	11	8,7	13,3	0,005	23	0,4	45,6	0,6
Colon izquierdo	10	7,2	12,8		59	9,8	108,1	
Recto	5	0,7	9,3		37	0	77,7	
Pseudomixoma	59	4,5	113,4		63	3,8	122,2	
Presentación de la CP								
Metacrónica	10	5,8	14,2	0,012	37	11,3	62,7	0,3
Sincrónica	27	2,3	51,7		-	-	-	
Histología								
Convencional	10	8,3	11,7	0,005	59	13,8	104,2	0,5
Pseudomixoma	59	4,6	113,4		63	3,8	122,2	
Grado de diferenciación								
G1	18	0	36,3	0,2	63	27,7	98,3	0,8
G2	9	4,7	13,3		37	10,5	63,5	
G3	11	9,9	12,1		59	0	118	
RAS								
No	16	0	32,4	0,009	63	40,1	71,4	0,09
Si	5	0	11,1		59	8,7	109,3	
BRAF								
No	11	11,2	27,3	0,09	-	-	-	-
Si	5	5	5		-	-	-	
N (AP)								
No	9	3,1	14,8	0,017	26	7,3	44,7	0,6
Si	11	9,6	12,4		59	6,6	111,4	
Otras M1 clínicas/radiológicas								
No	11	8,7	13,3	0,5	23	0	46,1	0,4
Si	15	5,4	24,6		59	27	91	
QT neoadyuvante								
No	18	8,1	27,9	0,03	59	21,1	96,9	0,5
Si	9	1,3	16,7		-	-	-	

T AP: T anatomopatológico; N AP: N anatomopatológico
p: variable estadísticamente significativa

Tabla VIII: Análisis univariante de factores pronósticos según las características del tratamiento.

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA/PROGRESIÓN (mSLRP)				SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)			
	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p	Mediana (meses)	Intervalo de confianza al 95%		p
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
ICP quirúrgico								
0-10	15	7,5	22,5	0,009	73	18,7	127,3	0,5
11-15	6	3,4	8,6		59	18,7	59,8	
>15	25	0	52,4		63	6,1	119,4	
Citorreducción								
R0-R1	15	8,7	21,3	0,03	63	52,2	73,8	<0,05
R2-R3	6	0,1	11,9		11	6,7	15,3	
HIPEC								
No	9	4,4	13,6	0,03	59	10,6	107,4	0,3
Si	18	7,3	28,7		63	30,4	95,6	
Morbilidad postIQ								
No	10	6,9	13,1	0,4	59	13,5	104,5	0,3
Si	11	4,2	17,8		63	0,5	125,5	
Quimioterapia adyuvante								
No	5	0	12,4	0,04	-	-	-	0,6
Si	11	3,8	18,2		59	0	145,1	

p: variable estadísticamente significativa

4. Análisis multivariante de factores pronósticos (Cox model)

a) SLRP

El modelo incluye en su ecuación las siguientes variables: histología (convencional vs pseudomixoma), estatus mutacional de RAS y la existencia de afectación ganglionar. Las dos últimas conservan significación además estadística ($p < 0,05$) para este evento.

b) SG

En este caso la ecuación generada por este análisis incluye la presencia de ascitis (no/si), HTA (no/si), edad ($<65/>65$ años), el tipo de citorreducción (R0-R1/R2-R3) y el empleo de quimioterapia tras la recaída (no/si), como variables de significación asociadas a la SG, sin embargo ninguna de ellas conserva significación estadística.

5. Tablas de contingencia

En relación con la distribución de ciertas de las características basales de los enfermos y su potencial asociación con la morbilidad postquirúrgica, presentaron complicaciones:

- 14 de los 23 pacientes sin DM y 2 de los casos con DM ($p=0,2$).
- 10 de los 17 pacientes sin HTA y 6 de los 10 pacientes con HTA ($p=0,004$).
- 12 de los 19 pacientes que no presentaron ascitis al diagnóstico y 4 de los 8 que si la presentaron ($p=0,4$).
- 10 de los 16 pacientes que no tenían pérdida de peso significativa y 6 de los 11 que la mostraron ($p=0,2$).

DISCUSIÓN

Población

La serie retrospectiva comunicada por el doctor Elias et al, en el grupo HIPEC contiene casi el doble de pacientes que en nuestra serie, 48 exactamente. En ella, prevalece el sexo femenino sobre el masculino, 36 (75%) mujeres frente a 12 (25%) hombres, muy similar a la nuestra, 22 versus 5 (81,5% vs 18,5%); ningún paciente incluido en el estudio supera la edad de 66 años, siendo la media de edad de 46 años, en nuestro estudio, por el contrario, 8 (29,6%) pacientes eran >65 años al diagnóstico, por lo que nuestra población es significativamente más longeva (media = 64); en ambas series, la nuestra y la de referencia, únicamente (principalmente ECOG 0-1) y sin CP sintomática (sólo 8 de nuestros pacientes presentaban ascitis). [14]

Un metaanálisis más reciente realizado de nuevo por el mismo grupo de investigadores incluyó a 523 pacientes de 23 centros diferentes, intervenidos entre los años 1990 y 2007. De él se excluyeron los tumores apendiculares y a los pacientes con metástasis extraabdominales. [15]

En este estudio, de los 523 pacientes, 296 eran mujeres (56,6%) y 227 varones (43,4%), siendo la edad media de 54 años (rango, 16 a 88 años), prevaleciendo los pacientes <60 años, 368 (73%) frente a los 151 (17%). En esta serie, por tanto, no hay prevalencia en cuanto al sexo y en proporciones de edad, es muy similar a la nuestra. En cambio sólo el 4% de los pacientes se presentaron con ascitis, frente al 29,6% de los nuestros y además nuestra serie si incluyó a pacientes con afectación extraabdominal (66,7%) y con pseudomixomas. [15]

Según una revisión sistemática de lo publicado hasta el momento actual realizada por A. Maciver, la presencia de ascitis maligna reduce significativamente la posibilidad de obtener una citorreducción R0 / R1. En el metaanálisis de los 299 pacientes con ascitis (determinado antes o durante la laparotomía), la citorreducción completa fue obtenida en 15%, versus 59% cuando la ascitis no estaba presente ($p < 0.001$); la presencia de ascitis también fue predictivo de una peor supervivencia global. [8] En nuestro estudio sin

embargo, podemos observar que la mSLRP de los pacientes sin ascitis es de 10 meses versus 28 meses para los que sí que lo presentaban ($p = 0,02$), un resultado contrario a estudios anteriores. En nuestra población, presentaron ascitis 8 (29,6%). De esos 8, 3 eran pseudomixomas, pudiéndose confundir la mucina acumulada con líquido ascítico. Además en 7 se consigue una citorreducción R0 o R1, lo que también puede influir en la supervivencia. Nuestra población presenta mayor carga de enfermedad, pero debido a la mejor evolución y supervivencia de los pseudomixomas, el esfuerzo terapéutico es mayor, lo que podría ser la principal razón de obtener un resultado diferente.

Otro estudio relevante en este mismo contexto, el PRODIGE 7 incluye 265 pacientes con CP de origen colorrectal. Este estudio no incluye pacientes con metástasis a otros niveles, de nuevo algo en lo que no se asemeja a nuestra serie. El grupo HIPEC lo componen 68 mujeres (51,1%) y 65 hombres (48,9%) de entre 18 y 70 años, por lo que no hay diferencias en la prevalencia de sexos. La mayoría de ellos, 105 (79,5%) presentaban un estado basal ECOG 0, encontrándose sólo 26 (19,7%) en ECOG 1 y 1 (0,8%) en ECOG 2 (más 1 perdido), proporción muy similar a nuestra población. [13]

Enfermedad

La serie retrospectiva previamente mencionada presenta tumores primarios a nivel del colon y del recto, con prevalencia a nivel del colon y reportando exclusivamente tumores bien ($n=37$) o pobremente diferenciados ($n=11$) en estadios T3-T4, 34 de los pacientes presentaban afectación ganglionar pero sin embargo, ninguno diseminación hepática. En nuestra serie, la diferencia es que se incluyen pseudomixomas, también se objetivan tumores moderadamente diferenciados y se incluyen 18 pacientes (66,7%) con malignidad a otros niveles y diferentes localizaciones metastásicas extraperitoneales, características todas ellas que pueden impactar en la SG y en la SLPR de los pacientes. [14]

En el metaanálisis del grupo francés la carcinomatosis peritoneal surgió de adenocarcinomas del colon derecho en 132 pacientes (31%), del colon transverso en 19 (4%), del izquierdo en 71 (14%), del sigmoide en 145 (28%) y del recto en 36 (7%), siendo desconocido en 73 pacientes (14%). Metástasis hepáticas sincrónicas estuvieron presentes (y fueron resecados) en 77 pacientes (15%).

En 161 (35%) de los pacientes el tumor se presentó de manera sincrónica; 165 (39%) presentaba un tumor primario bien diferenciado, 195 (46%) moderadamente diferenciado y 65 (15%) pobremente diferenciado; 325 (67%) presentaba afectación ganglionar y 158 (33%) no; únicamente 77 (15%) presentaron metástasis hepáticas y 360 (70%) fueron tratados previamente con quimioterapia sistémica. La diferencia con nuestra serie radica en que, por una parte, en la nuestra prevalecen los tumores bien diferenciados. Pero de nuevo, las metástasis extraperitoneales (con prevalencia de la afectación hepática) están presentes en la mayoría de los pacientes y fueron menos casos los que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En síntesis, la mayor diferencia radica en que en la nuestra es cuantitativamente menor y principalmente incluye casos

con una mayor carga de enfermedad tumoral, en peritoneo y también fuera de esta localización. [15]

Por último, y en consonancia con lo anterior, 181 de los pacientes (37%) presentaban un ICP quirúrgico entre 1-6, 132 (28%) entre 7-12, 96 (21%) entre 13-19 y 69 (14%) >19. Aunque nosotros hemos hecho subdivisiones diferentes, se puede observar así como en la publicación referenciada prevalece una baja carga de afectación peritoneal, al contrario que en nuestra población donde 12 pacientes (44,4%) presentan un ICP de 0-10, 9 (33,3%) de 11-15 y 6 (22,2%) mayor a 15. De nuevo este aspecto podría tener impacto en términos de supervivencia a largo plazo.

En cuanto a los pacientes analizados en el otro protocolo, el PRODIGE 7, 57 de ellos (42,9%) presentaron el tumor primario en el colon izquierdo; 51 pacientes (38,3%) en el derecho; 10 (7,5%) en el transversal y 12 (9%) en el recto; en líneas generales podemos observar como siempre prevalece mínimamente la localización izquierda frente a la derecha. En 51 pacientes (38,6%) el tumor se presentó de manera sincrónica, proporción similar a la del estudio francés. [13]

En este estudio sólo se incluyeron pacientes con un ICP < 25, de manera que 75 (56,4%) presentaban ICP <11, 18 (13,5%) entre 11-15 y 40 (30,1%) entre 16-24 (m=10). En nuestra población hemos obtenido frecuencias similares, sobre todo en el grupo con menor afectación peritoneal; 12 pacientes (44,4%) presentan un ICP <10, 9 (33,3%) entre 11-15 y 6 (22,2%) > 15.

Tratamiento

439 pacientes del metaanálisis tenían una resección R0 (84%), 53 (10%) una resección R1 y 22 de ellos (5%) tuvieron una resección R2. [15] En 119 pacientes (89,5%) del estudio PRODIGE 7 se logró una R0-R1 y exclusivamente en 14 (10,5%) quedó tumor residual (R2), resultados proporcionales a los conseguidos en nuestra población, donde en 22 de los pacientes (81,5%) se consiguió R0-R1 y en 5 (18,5%) R2. [13]

443 (86%) pacientes del metaanálisis se sometieron a HIPEC, en 287 (55%) HIPEC basada en mitomicina C y en 235 (45%) HIPEC basada en oxaliplatino, sin embargo, en nuestra serie solo en los que presentaron CP de origen pseudomixomatoso se empleó mitomicina C. [15] Del PRODIGE 7, 133 fueron tratados con CCR + HIPEC basada en oxaliplatino.[13] Siguiendo la misma línea, en nuestra población 15 pacientes (55,6%) recibieron HIPEC, 6 de ellos (22,2%) basada en mitomicina C y 9 de ellos (33,3%) basada en oxaliplatino.

En nuestra población de enfermos la mortalidad postquirúrgica es 3,7% (n=1) y la morbilidad 59,26% (n=16). En comparación con el resto de series, en el metaanálisis la mortalidad es del 3-4% y la morbilidad del 23%; y en el PRODIGE 7 la mortalidad es 1,5% y la morbilidad 65,4%. Encontramos similitudes en la prevalencia de la mortalidad pero diferencias en la morbilidad con respecto al PRODIGE 7, que pueden atribuirse a las diferencias en las características basales de los enfermos (más longevos) y a la mayor carga tumoral, lo que implica maniobras quirúrgicas más agresivas para intentar lograr R0.

Según los resultados de las tablas de contingencia realizadas con las diferentes características de nuestra serie: tener o no diabetes, ascitis o presentar menor/mayor grado de pérdida de peso no influye en la morbilidad pero tener HTA si que influye ($p=0,004$). No es posible comparar estos datos con los de otras series por no hallar literatura al respecto en este contexto de pacientes.

Resultados de supervivencia

La serie retrospectiva del grupo francés publicada por Elias et al reportó 62,7 meses de mSG en el grupo tratado con HIPEC, datos muy similares a los que hemos obtenido, una mSG de 63 meses respectivamente, a pesar de que nuestra serie es más anciana. [3,14] La mSG del metaanálisis es muy similar tanto en los pacientes a los que se administró HIPEC como a los que no, 31 vs 32 meses respectivamente ($p=0,9$). En el estudio PRODIGE 7 se obtuvo una mSG de 41,7 ($p=0,995$) meses versus 41,2 meses, respectivamente; y una mSLRP de 13,1 meses vs 11,1 ($p=0,486$), para el grupo con HIPEC y sin HIPEC. [2,13]

La mSG de nuestra serie tiene una duración de 59 meses, y la mSLRP de 11 meses. Observamos un tiempo similar en la SG con el estudio retrospectivo de Elias, a pesar de que su población sea más joven y con menos carga tumoral. En nuestra serie de pacientes añadir o no HIPEC al procedimiento quirúrgico tiene un resultado significativo ($p=0,03$) en la mSLRP, con 18 meses vs 9 meses; aunque el hecho de añadir o no HIPEC a la CR no se asocia significativamente a una mayor SG, ($p=0,3$), con 63 meses versus 59 meses, seguramente debido a que se trate de una población pequeña. Sin embargo, por lo reportado en la mayoría de trabajos referentes a tratamiento de pacientes con CRS en estadio IV, esta estrategia terapéutica en su conjunto, parece ser más beneficiosa que el empleo exclusivo de la terapia sistémica en estos enfermos, como podemos observar por los resultados publicados de la serie retrospectiva del grupo francés que reportó 62,7 meses de mSG en el grupo tratado con HIPEC versus 23,9 meses en el grupo tratados con quimioterapia sistémica ($p < 0.05$). [3,14]

Análisis de factores pronósticos

Entre los factores clínicos en el análisis univariante del metaanálisis, el grado de carcinomatosis y afectación de los ganglios linfáticos tuvieron impactos pronósticos. Entre los factores terapéuticos, la calidad o radicalidad de la cirugía (residuo tumoral) y el uso de quimioterapia adyuvante tuvieron un impacto pronóstico estadísticamente significativo en la SG. [15]

En el metaanálisis los pacientes que no presentan afectación ganglionar presentan una mSG de 32 meses y los que la presentaron 24 meses ($p= 0,02$). En nuestro centro en cambio, no presenta un impacto significativo en la SG ($p=0,6$). Esta diferencia entre ambas series, seguramente se deba atribuir al número reducido de casos sin afectación ganglionar de nuestro ensayo, únicamente 4 casos. [15]

Cuando el ICP es limitado (1-12) obtienen una mSG de entre 29-40 meses ($p =0,0001$), pero cuando el ICP es >19 la mSG disminuye a 18 meses. Por eso, en

muchos centros presentar un ICP >20 es una contraindicación para la CR + HIPEC. En nuestro centro los pacientes con ICP limitada (0-10) presentan una mSG similar a los que presentan una mayor afectación peritoneal (>15), 73 meses versus 63 meses ($p=0,5$). En cambio, este índice, parece ser un factor pronóstico favorable para alcanzar una mayor SLRP ($p=0,008$), donde la mSLRP es mayor en los pacientes con ICP > 15 que en los que es < 15, 25 meses vs 15. Los hallazgos de que para la SG un ICP limitado no resulte significativo y por otro lado para la SLRP una afectación extensa si parezca ser un factor pronóstico son al menos contradictorios. Estos datos sin embargo, podrían estar artefactos por la inclusión de los pseudomixomas en nuestra serie, ya que a pesar de que la mayoría de estos pacientes en nuestra serie se manifiesten con extensa afectación peritoneal (4 pacientes sobre 6 presentan ICP >15), debido a que su evolución y pronóstico es más favorable que el del CCR, el esfuerzo quirúrgico es mayor y se consiguen siempre cirugías R0, desplazando positivamente los resultados de la supervivencia correspondiente a nuestra población.

Entre los factores clínicos en el análisis univariante en el PRODIGE 7, el ICP tuvo un impacto pronóstico, alcanzándose una mayor mSG de 41,6 meses para el grupo con ICP entre 11-15 tratado con CRS + HIPEC. En nuestro análisis este mismo subgrupo de pacientes con ICP entre 10-15 mostraron una mSG de 59 meses, algo superior. Además en nuestra cohorte en los otros subgrupos, la mSG para ICP entre 0-10 fue de 73 meses y para ICP mayor a 15 de 63 meses, cifras todas ellas muy elevadas, no siendo posible compararlas con las del ensayo mencionado por no haber comunicado sus autores aún estos datos. Esto de nuevo probablemente se ve afectado por la inclusión de casos de pseudomixomas en nuestra serie, ya que a pesar de presentar estos pacientes una gran afectación peritoneal, en ellos se obtienen habitualmente mejores resultados de supervivencia que los casos con CCR convencional.

En el metaanálisis cuando se consigue una R0, la mSG es de 33 meses, en R1 20 meses y en R2-3 de 7 meses ($p=0,0001$). Los resultados en nuestra población son de 11 meses, si se consigue R2-3 vs 63 meses en R0-R1 para la mSG ($p<0,05$). Por lo tanto, nuestra población a pesar de ser más anciana, presentar mayor comorbilidad y mayor grado de afectación peritoneal y extraperitoneal tiene una mSG mayor en aquellos casos en los que se logra R0-R1, en el resto de casos, R2-R3, la mSG es similar a lo ya publicado. [15]

Según la revisión de los estudios publicados realizada por A. Maciver, el diagnóstico de diabetes es un predictor independiente de morbilidad a 30 días de la CRS, siendo mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos; en cambio, la presencia de esta comorbilidad no es significativa para la supervivencia libre de enfermedad, siendo similar este parámetro en pacientes diabéticos y en aquellos que no lo son.[8] Este último hallazgo se reproduce en nuestra serie. Así, podemos observar como tener o no diabetes en nuestra cohorte no influye en la mSLRP, en ambos grupos de pacientes la mediana es de 11 meses ($p= 0,1$). Para el caso de la mSG encontramos 59 meses para los pacientes no diabéticos y 37 meses para los diabéticos, no alcanzándose tampoco significación estadística en este caso ($p= 0,4$). Esto último, difiere con la revisión previamente referida y puede deberse, entre otros factores, de nuevo al escaso número de casos con DM incluidos en nuestra serie, 4 enfermos.

La mSLRP para los pacientes con adenocarcinoma convencional es de 10 meses, mientras para los pseudomixomas es de 59 meses ($p=0,006$); la mSG es de 59 meses vs 63 meses ($p=0,5$). Estos resultados podrían sugerir que los pseudomixomas recaen y debido a las pocas opciones de tratamiento sistémico aprobadas para esta enfermedad, se mueren a los pocos meses. Concretamente, puede verse reflejado en nuestra serie donde 2 de los pacientes que presentaron recaída fallecieron a los pocos meses, intentándose la terapia solo en uno de ellos.

El análisis univariante del grado de diferenciación como potencial factor de impacto para la mSG señala que los tumores G3 presentan una supervivencia similar a los de G1 (59 meses versus 63 meses) y ambos una mayor supervivencia que los G2 (37 meses), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Ninguno de los estudios revisados estudia esta característica como factor pronóstico influyente en la supervivencia, pero en nuestra serie podría darse esta circunstancia (a excepción del paciente número 25, el cual falleció en el postoperatorio), debido a que el ICP es en 3 pacientes de 5 con tumores G2 < 10 y se consigue una cirugía R0-R1 en todos (en 2/5 no se recoge este dato, pero podríamos pensar que es debido a que no podía cuantificarse por la limitada afectación), ya que sabemos que estas variantes si son factores univariantes determinantes en la supervivencia.

Según la literatura, presentar mutaciones en el gen RAS es un factor pronóstico desfavorable para la SLRP. En nuestra serie, los pacientes que no presentaban este tipo de mutaciones la mSLRP fue de 16 meses frente a 5 meses para los que si las presentaban. En este tipo de enfermos la existencia de mutaciones en alguno de esos exones se vincula con ausencia de beneficios con la administración de inhibidores del EGFR, como panitumumab y cetuximab, lo que podría impactar en términos de SG, pero las series que hemos cogido como referentes no analizan esta variante.

Además, aunque no obtengamos una diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia para la existencia de mutaciones a nivel de BRAF, al menos en términos numéricos, si que podemos ver reflejado lo mencionado previamente en la literatura hasta ahora publicada en relación con su claro impacto pronóstico. Así, a pesar de su baja prevalencia, estos casos con mutaciones a este nivel presentan un mal pronóstico respecto a los no mutados, donde la mSLRP es de 5 meses en los mutados y 11 meses en los no mutados.

Por otra parte, en nuestro caso, sólo hemos podido analizar la importancia de la quimioterapia adyuvante en la mSLRP, siendo de 11 meses en el grupo que la recibía y de 5 en los que no ($p=0,04$). Sin embargo, el metaanálisis realizado por Elias mostró que el uso de quimioterapia adyuvante si tenía un impacto pronóstico estadísticamente significativo sobre la SG.

Análisis multivariante

Los factores pronósticos independientes positivos identificados en el análisis multivariante del metaanálisis para la supervivencia libre de enfermedad fueron conseguir CCR completa (R0-R1), ICP limitada (<10), tumores sin afectación

ganglionar y el uso de quimioterapia adyuvante. Este mismo análisis mostró además los mismos factores pronósticos con impacto significativo para la SG. [8]

También en nuestro análisis la radicalidad de la cirugía (R0-R1) se demuestra como un factor pronóstico relevante en términos de SG. Además, de forma relevante, observamos que la histología (CCR convencional vs pseudomixoma) es un factor pronóstico para la SLRP, pero en este caso no para la SG.

De nuevo los resultados del metaanálisis muestran una mSG en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante fue de 31 meses frente a los 27 de los que no la recibieron ($p=0,04$). En nuestro centro en cambio, este abordaje terapéutico únicamente presenta un valor pronóstico significativo para la SLRP ($p=0,04$), donde también es mayor en los pacientes que la reciben, siendo de 11 meses frente a los 5 meses de los que no la reciben, pero sin embargo este factor no alcanza un impacto significativo en términos de SG ($p=0,6$), posiblemente de nuevo por nuestras limitaciones derivadas del limitado tamaño de nuestra serie. [15]

Para finalizar, añadir que por supuesto nuestros resultados tienen que ser tomados con cautela ya que, como ya se ha mencionado en varias ocasiones a lo largo de este trabajo, se trata de una serie pequeña procedente de un único centro y que se encuentra parcialmente afectada la inclusión de pseudomixomas, los cuales presentan una evolución y pronóstico más gratificante que el CCR convencional.

CONCLUSIONES

1. a) Nuestra población es semejante a las previamente publicadas en la literatura, excepto por ciertas diferencias en algunas de las características basales de los enfermos, siendo nuestra serie más longeva y presentando una mayor comorbilidad.

b) Respecto a las características de la enfermedad, no hay tampoco grandes diferencias a excepción de la inclusión en nuestra serie de casos con pseudomixomas, la existencia de una mayor carga peritoneal (ICP) y la presencia de varios enfermos con metástasis extraperitoneales.
2. Estos procedimientos (CRS +HIPEC) cursan con frecuente morbilidad (59%) relacionada con el empleo de maniobras quirúrgicas agresivas indicadas para intentar lograr R0, pero con mortalidad relativamente baja (3,7%), en consonancia con lo descrito por otros grupos.
3. a) A pesar de la mayor carga tumoral de los pacientes, los resultados de nuestro grupo en relación con la radicalidad de la cirugía realizada son también muy semejantes a los de los demás grupos de referencia.

b) La mSG de nuestros pacientes con CP es elevada, en torno a los 5 años, similar a la reportada por otros grupos, incluso con cohortes de pacientes de características basales más favorables.

c) El empleo asociado de HIPEC basada en oxaliplatino para los CCR convencionales y mitomicina C para los pseudomixomas, no aporta un claro beneficio en términos de supervivencia.
4. De los diversos factores estudiados, solo la presencia de la variante histológica pseudomixoma, el RAS nativo y la obtención de una citorreducción R0-R1 ejercen impacto favorable en la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Han, C., Li, F., Ma, J. and Zou, H., 2012. Concordant KRAS Mutations in Primary and Metastatic Colorectal Cancer Tissue Specimens: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Investigation*, 30(10), pp.741-747. DOI: 10.3109/07357907.2012.732159
2. Sánchez-Hidalgo, J., Rodríguez-Ortiz, L., Arjona-Sánchez, Á., Rufián-Peña, S., Casado-Adam, Á., Cosano-Álvarez, 2019. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World Journal of Gastroenterology*, 25(27), pp.3484-3502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484
3. Elias, D., Goéré, D., Dumont, F., Honoré, C., Dartigues, P., Stoclin, A., 2014. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *European Journal of Cancer*, 50(2), pp.332-340. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.024
4. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J., Aderka, D., 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8), pp.1386-1422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
5. Cashin, P., Mahteme, H., Spång, N., Syk, I., Frödin, J., Torkzad, M., 2016. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *European Journal of Cancer*, 53, pp.155-162. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.017
6. Huang, C., Min, Y., Wang, S., Yang, X., Liu, Y., Xiong, B., 2017. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget*, 8(33). DOI: 10.18632/oncotarget.17497
7. Verwaal, V., Bruin, S., Boot, H., van Slooten, G. and van Tinteren, H., 2008. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), pp.2426-2432. DOI: 10.1245/s10434-008-9966-2
8. Maciver, A., Lee, N., Skitzki, J., Boland, P. and Francescutti, V., 2017. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS/HIPEC) in colorectal cancer: Evidence-based review of patient selection and treatment algorithms. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43(6), pp.1028-1039. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.012
9. Ceelen, W., 2019. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road?. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(3), pp.400-402. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.542
10. López-Basave, H.N., Morales Vázquez, F., Ortiz, K.L., Méndez Herrera, C. and Ruiz Molina, 2014. Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Elsevier España*, 36 (3), pp138-144.
11. Sanz García, E., 2018. Análisis de RAS en plasma en cáncer colorrectal metastásico: impacto de la fracción mutante alélica en pronóstico.
12. Bouza, C. and Chalco, J.P., 2018. Eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal

(CRS+HIPEC) en el tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal. *Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS)*.

13. Quenet, F., Elias, D., Roca, L., Goéré, D., Ghouti, L., Pocard, M., 2019. A UNICANCER phase III trial of Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. PRODIGE 7. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(2), p.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.086>
14. Elias, D., Lefevre, J., Chevalier, J., Brouquet, A., Marchal, F., Classe, J., 2009. Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5), pp.681-685. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7160
15. Elias, D., Gilly, F., Boutitie, F., Quenet, F., Bereder, J., Mansvelt, B., 2010. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), pp.63-68. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285